



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2017

Inhibitors of PCSK9

Petrova-Slater, Iveta ; Denegri, Andrea ; Pasotti, Elena ; Rossi, Maria Grazia ; Spirk, David ; Riesen, Walter F ; Moccetti, Tiziano ; Moccetti, Marco

Abstract: Observational data show a consistent association between elevated low density lipoproteins (LDL-C) and cardiovascular disease (CVD). Reduction of LDL-C reduces the risk of CVD as has been shown by many trials. Statins are currently the most effective drugs for lowering LDL-C, but can present side effects which might limit the prescribed dosage and prevent patients from reaching the recommended LDL levels. Although treated with statins important residual cardiovascular event risk remains in patients in primary and secondary prevention for CVD. The discovery of protein convertase subtilisin kexin 9 antibodies is a very promising new hypolipidemic treatment and the aim of this review is to explain their mechanism of action and to discuss safety and efficacy results of some phase III studies.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-145860>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Petrova-Slater, Iveta; Denegri, Andrea; Pasotti, Elena; Rossi, Maria Grazia; Spirk, David; Riesen, Walter F; Moccetti, Tiziano; Moccetti, Marco (2017). Inhibitors of PCSK9. *Revue Médicale Suisse*, 13(558):821-825.

Inhibiteurs de la PCSK9

Dr IVETA PETROVA-SLATER^a, ANDREA DENEGRI^b, ELENA PASOTTI^c, Dr MARIA GRAZIA ROSSI^a,
DAVID SPIRK^e, Prs WALTER F. RIESEN^f, TIZIANO MOCCHETTI^d et Dr MARCO MOCCHETTI^c

Rev Med Suisse 2017; 13: 821-5

Les données d'observation montrent une association cohérente entre une élévation des lipoprotéines de basse densité (LDL-C) et les maladies cardiovasculaires (MCV). Les statines sont actuellement les médicaments les plus efficaces pour abaisser le LDL-C, mais elles peuvent présenter des effets secondaires qui pourraient limiter les patients d'atteindre les niveaux de LDL-C recommandés. Bien que traités par les statines, un important risque résiduel d'événement cardiovasculaire reste chez les patients en préventions primaire et secondaire. La découverte des anticorps contre la protéase convertase subtilisine/kexine 9 est un nouveau traitement antilipémique très prometteur et le but de cet examen est d'expliquer leur mécanisme d'action et de discuter les données de sécurité et d'efficacité de quelques études de phase III.

Inhibitors of PCSK9

Observational data show a consistent association between elevated low density lipoproteins (LDL-C) and cardiovascular disease (CVD). Reduction of LDL-C reduces the risk of CVD as has been shown by many trials. Statins are currently the most effective drugs for lowering LDL-C, but can present side effects which might limit the prescribed dosage and prevent patients from reaching the recommended LDL levels. Although treated with statins important residual cardiovascular event risk remains in patients in primary and secondary prevention for CVD. The discovery of protein convertase subtilisin kexin 9 antibodies is a very promising new hypolipidemic treatment and the aim of this review is to explain their mechanism of action and to discuss safety and efficacy results of some phase III studies.

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires (MCV) ont été la première cause de décès dans le monde en 2012: 17,5 millions d'individus sont morts de MCV, incluant 7,4 millions de maladies cardiaques ischémiques et 6,7 millions d'accidents vasculaires cérébraux. La mortalité cardiovasculaire est encore plus répandue dans les pays à revenus moyen et élevé.¹ On estime que ce nombre augmentera à 23,3 millions en 2030 et que les MCV demeureront la principale cause de décès.² L'hypercholestérolémie est un facteur de risque principal causal pour l'athérosclérose, dont le développement est une cause majeure de MCV. La réduction du cholestérol LDL (LDL-C) se traduit par une réduction du risque cardiovasculaire et est un objectif principal de la pharmacothérapie en cas de maladie coronarienne (MC). Au cours des dernières années, nous avons assisté à une baisse progressive des valeurs cibles de LDL-C (< 1,8 mmol/l) pour les patients à très haut risque selon les

directives américaines et européennes,³ et (< 2,6 mmol/l) pour tout patient ayant une maladie athérosclérotique selon les directives de l' AHA/ACC (American Heart Association/American College of Cardiology),⁴ ceci au vu de la relation linéaire et consistante entre la diminution du taux de LDL-C et la réduction des événements cardiovasculaires, comme en témoignent les grandes études cliniques randomisées. Nous en citons quelques exemples ci-après.

Dans l'essai TNT, incluant 10 000 patients, dans le quintile le plus bas de LDL-C (< 1,6 mmol/l avec une valeur moyenne de 1,39 mmol/l), les patients avaient des taux inférieurs d'événements cardiovasculaires majeurs par rapport aux quintiles plus élevés de LDL (1,8; 2,1; 2,2 et 3,1 mmol/l; $p < 0,0001$).⁵ Ces résultats ont également été confirmés par l'essai PROVE-IT/TIMI-22 réalisé chez des sujets présentant un syndrome coronarien aigu. Les patients qui ont atteint un LDL-C < 1 mmol ou entre 1 et 1,5 mmol/l ont eu moins d'événements cardiaques par rapport aux patients avec LDL entre 2 et 2,5 mmol/l.^{6,7}

Dans l'essai JUPITER, contrôlé par placebo (n = 16 304), les patients sous rosuvastatine ont été divisés en deux groupes: l'un avec LDL-C < 1,29 mmol/l et l'autre avec LDL-C > 1,29 mmol/l. Ceux qui avaient atteint un LDL-C < 1,29 mmol/l ont présenté des taux significativement plus faibles d'événements CV par rapport à chacun des autres groupes.⁸ Les études mentionnées ci-dessus faisaient partie d'une grande méta-analyse des «cholesterol treatment trialists» (CTT) portant sur 170 000 patients (au total 26 essais cliniques), qui a démontré une réduction moyenne de 22% des événements cardiovasculaires (infarctus myocardiques, revascularisations et AVC ischémiques) pour chaque réduction de 1 mmol/l de LDL-C à un an.⁹ L'absence de seuil ou de plateau existant entre les taux de LDL-C et la réduction des risques CV suggère que des réductions supplémentaires du LDL-C au-delà de 1,4-1,8 mmol/l pourraient offrir des avantages supplémentaires dans la réduction des événements cardiovasculaires.¹⁰

HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE ET STATINES

Les statines sont actuellement le moyen le plus efficace pour abaisser le niveau de LDL-C et elles ont été associées à une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire. Cependant, en 2012, une revue de la méta-analyse du CTT précédemment citée, a montré que tout gain potentiel en augmentant la dose d'atorvastatine de 40 à 80 mg serait très faible, soit au mieux une réduction supplémentaire de 2% des événements cliniques. D'autre part, l'augmentation de la dose est très probablement associée à une hausse des effets secondaires et une diminution de l'adhérence thérapeutique. En effet, des doses plus élevées de statines pourraient avoir des effets indésirables tels que des crampes musculaires, faiblesse, insuffisance hépa-

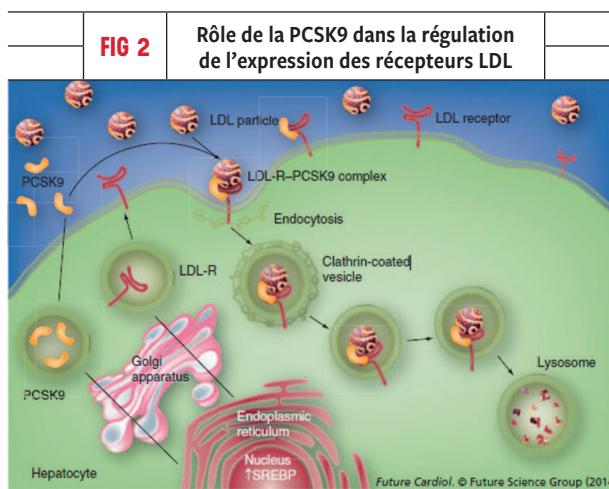
^a Cardiocentro Ticino, Servizio ricerca cardiovascolare, ^b Cardiologia, ^c Caposervizio di cardiologia, ^d Primario di cardiologia, Via Tesserete 48, 6900 Lugano, ^e Sanofi-Aventis (Suisse) SA, 3, route de Montfleury, 1214 Vernier, ^f Center of Laboratory Medicine, Hôpital cantonal, 9007 Saint-Gall

tique, augmentation importante de la CPK ou tout simplement ne pas permettre d'atteindre le niveau cible de LDL-C. Il est clair que des thérapies plus efficaces pour abaisser le LDL-C avec un meilleur profil de tolérance sont nécessaires, en particulier pour les patients à haut et très haut risques cardiovasculaire (syndrome coronarien aigu récent, combinaison de facteurs de risque majeurs en prévention secondaire de maladies cardiaques ischémiques ou sujets atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFhe) chez lesquels les statines ne permettent généralement pas d'atteindre le niveau cible de LDL-C même si administrées aux doses maximales). Compte tenu des limitations mentionnées ci-dessus, plusieurs grandes firmes pharmaceutiques ont développé une nouvelle classe de médicaments: les anticorps dirigés contre la protéine dite convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9).

INHIBITION DE LA PCSK9

La PCSK9 est une protéine convertase de la famille subtilisine des protéases à sérine, fortement exprimée dans le foie¹¹ et sécrétée dans le plasma. Elle se lie au complexe LDL-C/LDL-R et le récepteur est détruit au lieu d'être normalement recyclé puis de réapparaître sur la membrane hépatique. Les nouveaux médicaments sont des anticorps dirigés contre la PCSK9, qui se fixent à elle dans le plasma, empêchant de cette manière la liaison de la PCSK9 avec le complexe LDL-C/LDL-R et favorisant ainsi l'expression normale du LDL-R sur la membrane hépatocytaire (figures 1 et 2). Il y a quelques années, il a été observé que les personnes avec des mutations de la PCSK9 de type perte de fonction avaient un niveau de cholestérol inférieur à la normale et par conséquent une incidence de maladies coronaires réduite.^{12,13} Dans le cas inverse, les individus avec des mutations de type gain de fonction souffraient d'hypercholestérolémie grave associée au développement d'une MC prématurée.¹⁴ Notamment, les sujets hétérozygotes avec une mutation de type perte de fonction de la PCSK9 présentent des niveaux de PCSK9 sériques inférieurs, un LDL-C à 1 mmol/l et une réduction jusqu'à 88% de l'incidence de MC sur une période de 15 ans par rapport aux non-porteurs de la mutation.¹⁵

Certaines études indiquent que les statines peuvent accroître les niveaux de PCSK9.^{16,17} Cette augmentation serait due à l'exis-



(D'après réf.¹⁰, avec permission).

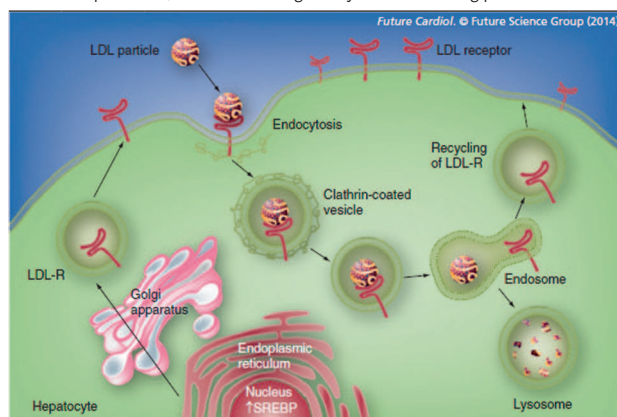
tence de façon endogène de PCSK9 qui participerait dans l'organisme au mécanisme modulateur de recyclage/expression du récepteur des LDL-C sur la membrane des hépatocytes. Etant donné que les statines, en inhibant la HMG-CoA réductase, augmentent le nombre des récepteurs de LDL-C sur la membrane des cellules hépatiques, le niveau de PCSK9 augmente proportionnellement pour réguler le nombre de récepteurs de LDL-C.¹⁸ Ce phénomène contribue probablement à limiter l'efficacité des statines pour réduire le taux de cholestérol.

L'alirocumab, l'évolocumab et le bococizumab, sont des anticorps monoclonaux (anti-PCSK9) fabriqués par trois sociétés pharmaceutiques. Ces produits ont terminé avec succès les études des phases préclinique et clinique et sont actuellement testés à plus grande échelle dans des études de phase III.

Un programme complet de 14 études de phase III avec l'alirocumab (plus de 23 500 sujets) a été lancé en 2013. Les patients ont été divisés en trois grands groupes: patients avec HFhe, patients avec hypercholestérolémie et risque cardiovasculaire élevé et patients avec une intolérance aux statines, en comparaison avec des doses modérées d'atorvastatine ou de rosuvastatine avec ou sans ézétimibe.¹⁰ En février 2015, des résultats à 52 semaines de l'étude ODYSSEY COMBO II ont été publiés dans l'*European Heart Journal*.¹⁹ Ils mettent en évidence l'efficacité de l'alirocumab en association aux statines chez les patients présentant un risque cardiovasculaire élevé et avec hypercholestérolémie résiduelle (LDL moyen à l'introduction = 3,2 mmol/l). Les deux bras de comparaison de l'étude étaient les suivants: alirocumab 75 mg deux fois par mois, progressivement augmenté à 150 mg mensuellement, comparé avec l'ézétimibe à 10 mg. La randomisation était de 2:1, les deux groupes de patients étaient comparables. Après un suivi de 52 semaines, on notait une diminution de 50,6% du LDL-C dans le groupe alirocumab avec un LDL-C moyen de 1,4 mmol/l, et une diminution du LDL-C de 20,7% et une moyenne de 2,2 mmol/l dans le groupe ézétimibe. Dans l'étude ODYSSEY LONG TERM,²⁰ 2341 patients du groupe alirocumab en association avec une statine à la dose maximale tolérée et un LDL-C > 1,8 mmol/l, présentant un profil de risque similaire à celui de COMBO II, ont été également étudiés pendant 52 semaines. Quarante-vingt pour cent de ces patients ont atteint la cible de LDL-C recommandée. Dans cet

FIG 1	Fonction et cycle de vie des récepteurs LDL
--------------	--

LDL-R: récepteur LDL; SREBP: sterol regulatory element binding protein.



(D'après réf.¹⁰, avec permission).

essai, les patients ont été traités avec 150 mg d'alirocumab deux fois par mois ou un placebo, avec une randomisation 2:1. Les résultats démontrent l'efficacité de l'alirocumab: -61% de réduction du LDL-C par rapport aux valeurs initiales (de 3,2 mmol/l à 1,4 mmol/l). L'observation la plus importante de cette étude était la diminution des événements cardiovasculaires dans le groupe alirocumab en comparaison du groupe placebo (1,7 vs 3,3%; HR: 0,52; IC 95%: 0,31-0,9; p = 0,02).

En dehors du programme ODYSSEY, le programme PROFICIO avec l'évolocumab est encore en cours. Les programmes SPIRE 1 et 2 avec le bococizumab ont été arrêtés à cause des effets secondaires. Dans ces programmes, les études multicentriques sont: FOURIER avec 27500 patients traités avec l'évolocumab et ODYSSEY OUTCOME avec 22500 patients traités avec l'alirocumab. Ils sont effectués chez des patients à haut et très haut risques cardiovasculaire définis comme la survenue d'un infarctus du myocarde (dans l'année précédente) en prévention secondaire ou chez des patients présentant une combinaison de facteurs de risque de maladie coronaire ischémique ou vasculaire en prévention primaire. Ces programmes initiés en 2013-2014 sont actuellement en cours et les premiers résultats sont attendus en 2017. Ils évalueront sur un critère principal d'efficacité (composite incluant décès CV, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral fatal ou non fatal, angine instable nécessitant une hospitalisation), l'hypothèse d'une réduction d'événements dans le groupe traité avec les anticorps anti-PCSK9 comparé au groupe contrôle (statine à dose tolérée).

Nous rappelons brièvement ici les résultats publiés récemment des études OSLER 1 et 2 (études d'extension pour patients qui ont déjà complété les études de phase 2 et 3): 4465 patients randomisés dans un rapport de 2:1 pour recevoir 140 mg d'évolocumab deux fois par semaine ou 450 mg une fois par mois en plus d'une thérapie standard en comparaison avec un traitement standard chez des patients présentant des caractéristiques cliniques différentes. Le suivi médian était de 11,1 mois. L'incidence de tous les critères composites après une année était réduite de 2,18% pour la thérapie standard à 0,95% dans le groupe évolocumab (p = 0,003, analyse exploratoire).²¹

EFFETS SECONDAIRES?

En termes d'efficacité de réduction du cholestérol circulant, la nouvelle classe de médicaments fonctionne et les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont des réactions allergiques au site d'injection, des myalgies, des troubles neurocognitifs et des événements ophtalmologiques. Dans l'étude COMBO I (316 patients à risque cardiovasculaire établi traités avec 75 mg d'alirocumab deux fois par mois, progressivement augmentés à 150 mg deux fois par mois vs placebo) 5,3% de réactions locales au site d'injection ont été observés vs 2,8% dans le groupe placebo.²² Dans l'étude ODYSSEY LONG TERM II à 52 et 78 semaines, ces réactions locales étaient de 5,9 vs 4,2%. Ces réactions au site d'injection étaient en général légères et transitoires; elles n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.^{20,22,23} Un autre événement indésirable fréquent est la survenue de myalgies: 5,4 vs 2,9% (ODYSSEY long term), 6,4 vs 6% dans le groupe à thérapie standard (OSLER 1 et 2).²¹

Les troubles neurocognitifs (amnésie, troubles de la mémoire, état confusionnel) semblent être plus prononcés chez les patients traités par inhibiteurs de la PCSK9 en comparaison d'un groupe contrôle sous statine. Dans l'étude OSLER, ils se montaient à 0,9 vs 0,3%. Dans ODYSSEY LONG TERM, l'incidence de troubles neurocognitifs était de 1,2 vs 0,5%. L'incidence de ces troubles cognitifs était faible et ceux-ci ne semblaient pas être associés au niveau de LDL-C.^{20,21}

La question de la production d'anticorps dirigés contre ces traitements monoclonaux a largement été discutée dans la littérature. Dans une étude réalisée chez des patients hypercholestérolémiques (103 au total) traités avec l'alirocumab (n = 52) vs l'ézétimibe (n = 51), des anticorps ont été trouvés chez 12% des patients dans le groupe alirocumab (6 patients). Ces auto-anticorps ont été retrouvés de façon transitoire chez une faible proportion de patients, et leur présence n'influait pas l'efficacité ou la sécurité de l'anticorps monoclonal testé.^{18,23}

PRÉOCCUPATIONS THÉORIQUES

Il existe beaucoup de préoccupations au sujet des niveaux de LDL-C très bas atteints dans ces programmes (dans l'un des programmes, le niveau de LDL pouvait atteindre 0 mmol/l, dans les autres, il existait des algorithmes qui ne permettent pas au LDL-C de passer sous 0,4-0,6 mmol/l). Dans COMBO I, les patients qui ont atteint des niveaux de 0,4 mmol/l avaient le même profil de risque que les autres patients.²² Il est important de rappeler que le faible niveau de LDL-C mesuré reflète le niveau en circulation et non l'intracellulaire. Dans l'étude ODYSSEY LONG TERM récemment publiée avec 78 semaines de suivi, le taux moyen de LDL-C dans le groupe traité était 1,25 mmol/l et 37,1% de ces patients avaient un taux de moins de 0,65 mmol/l. Le taux d'événements indésirables dans le dernier groupe de patients était similaire à l'ensemble du groupe alirocumab. Les mêmes résultats ont été observés dans OSLER 1 et 2 après une année de suivi.^{20,21} Par ailleurs, dans l'étude IMPROVE-IT récemment publiée (simvastatine 40 mg/ézétimibe 10 mg vs simvastatine 40 mg), le niveau moyen de LDL-C dans le groupe simvastatine/ézétimibe était de 1,4 mmol/l et le taux d'événements indésirables était similaire dans les deux groupes.²⁴ Enfin, selon la littérature, un taux de 0,65 mmol/l de LDL-C plasmatique serait suffisant pour satisfaire les besoins périphériques de cholestérol.²⁵

AUGMENTATION DU RISQUE DE CANCER

Une association a été établie entre un taux faible de LDL-C et un risque accru de cancer. Cependant, il est impossible de déterminer si ces faibles taux de LDL-C sont le résultat de la présence d'un cancer plutôt que de sa cause. Un suivi de cinq ans mené sur 175 000 patients a suggéré l'absence d'effet de l'abaissement des LDL par les traitements sur tout type de cancer.²⁶ De même, dans l'étude JUPITER, sur une cohorte de 4154 patients avec un suivi médian de 2 ans et un LDL-C inférieur à 1,29 mmol/l, le taux de cancers n'a pas été significativement différent par rapport aux participants avec LDL-C > 1,29 mmol/l ou au groupe placebo.⁷ Une augmentation de la concentration des acides biliaires en raison d'un métabolisme hépatique du cholestérol plus élevé peut contribuer au déve-

loppement de cancers gastro-intestinaux en induisant des lésions de l'ADN, ce qui a été démontré dans des modèles animaux.²⁷ Cette hypothèse n'a pas été confirmée dans des études précliniques avec l'alirocumab. D'autres analyses sont nécessaires pour la clarifier.

FAIBLES NIVEAUX DE VITAMINE E

Une réduction importante du taux de LDL-C peut favoriser l'insuffisance de nutriments lipophiles tels que la vitamine E. En effet, une réduction de la vitamine E circulante a été démontrée chez les patients avec hypo-bétalipoprotéïnémie qui pourraient être liée à des niveaux inférieurs de son principal transporteur sanguin.^{28,29} Il est concevable que la réduction du LDL-C par les inhibiteurs de la PCSK9 puisse conduire à une carence en nutriments lipophiles (alpha-tocophérol). Les études en cours seront probablement en mesure de fournir une meilleure vue sur ce sujet.

AUGMENTATION DU RISQUE D'HÉPATITE C

Le récepteur LDL est impliqué dans l'entrée du virus de l'hépatite C (VHC) et les cellules exprimant la PCSK9 semblent être résistantes à l'infection par le VHC. Il se pourrait que les inhibiteurs de la PCSK9 puissent augmenter le risque d'hépatite C liée en relation avec l'augmentation du nombre de récepteurs LDL.³⁰ Aucun cas d'hépatite C n'a été rapporté dans les études publiées jusqu'à maintenant. A ce jour, en termes de sécurité, il n'y a aucun indice parlant en défaveur de la poursuite des études en cours.

NOTRE EXPÉRIENCE ET LES PERSPECTIVES D'AVENIR

Entre juillet et septembre 2015, l'alirocumab et l'évolocumab ont été approuvés par la Food and Drug Administration comme traitement complémentaire aux mesures diététiques et à un traitement de statine à la dose maximale tolérée pour le traitement des adultes atteints d'HFhe ou d'une maladie clinique athérosclérotique cardiovasculaire qui ont besoin d'une réduction supplémentaire du LDL-C. Dans le même temps, les inhibiteurs de la PCSK9 ont été approuvés aussi en Europe avec de plus vastes indications, c'est-à-dire chez les patients adultes atteints d'hypercholestérolémie primaire (HFhe et non-HFhe) ou de dyslipidémie mixte, comme complément d'un régime et en combinaison avec une statine, avec ou sans autre traitement hypolipémiant, ou seuls en combi-

naison avec d'autres traitements hypolipémiants pour les patients qui sont intolérants aux statines.

CONCLUSION

Les anticorps anti-PCSK9 semblent être un traitement hypolipémiant prometteur. Les études précliniques et les grands essais cliniques en cours ont montré une réduction constante du taux de LDL-C jusqu'à deux tiers de la concentration initiale. Les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale ou les patients n'ayant toujours pas atteint leur valeur cible de LDL-C sous thérapie hypolipémiante maximale pourraient bénéficier de ce traitement. Les grands essais cliniques avec les deux molécules actuellement ou prochainement sur le marché (alirocumab et evolocumab) sont toujours en cours pour collecter des informations très importantes sur les paramètres d'efficacité prédéfinis. L'étude GLAGOV a démontré que la part des patients qui montraient une régression des plaques est significativement plus haute dans le groupe évolocumab que dans le groupe de comparaison (64,3 vs 47,3%).³¹ L'évolocumab et l'alirocumab semblent être bien tolérés chez les patients étudiés, mais une analyse plus approfondie est nécessaire pour mieux définir les effets secondaires éventuels chez les patients avec des niveaux très bas de LDL-C.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'inhibition de la PCSK9 représente un nouveau mode d'action dans le traitement des hyperlipidémies
- Le principal effet des inhibiteurs de la PCSK9 est particulièrement important pour les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale, qui n'ont pas atteint les valeurs cibles avec les agents hypolipémiants précédents
- Mais les inhibiteurs de la PCSK9 ont aussi une utilité pour les patients atteints d'intolérance aux statines
- A ce jour, aucun effet indésirable grave au cours du traitement avec les inhibiteurs de PCSK9 n'a été observé. Cependant, il manque encore des études à long terme sur plusieurs années
- Dans une analyse exploratoire préspecifiée, une réduction des événements cardiovasculaires par l'inhibition de PCSK9 a été observée. La réduction effective de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires sera toutefois réellement connue seulement après l'achèvement des études appropriées

1 WHO The top 10 causes of death, fact sheet N°310 Updated May 2014

2 WHO Cardiovascular disease, factsheet No 317 March 2013.

3 Catapano AL, et al. ESC/EAS. Guidelines for the management of dyslipidemia. The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis 2011;217:3-46.

4 Smith SC, Alie J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention

for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation 2006;113:2363-72.

5 LaRosa JC, Grundy SM, Kastelein JJ, et al. Treating to New Targets (TNT) steering committee and investigators. Safety and efficacy of Atorvastatin induces very low density lipoprotein cholesterol levels in patients with coronary heart disease. Am J Cardiol 2007;100:747-52.

6 Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Can low density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT TIMI 22 substudy. J Am Coll Cardiol 2005;46:1411-6.

7 Khush KK, Waters D. Lessons from the PROVE-IT trial. Higher dose of potent statin better for high-risk patients. Cleve Clin J Med 2004;71:609-16.

8 Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event

reduction and adverse events among subjects attaining low density lipoprotein cholesterol < 50 mg/dl with rosuvastatin The Jupiter trial (Justification for Use of statins in Prevention: an interventional Trial Evaluating Rosuvastatin). J Am Coll Cardiol 2011;57:1666-75.

9 ** Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol treatment Trialists (CTT) collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol- a meta analysis of data from

170000 participants in 26 randomized trial. *Lancet* 2010;376:1670-81.

10 Roth EM, Diller P. Alirocumab for hyperlipidemia: physiology of PCSK9 inhibition, pharmacodynamics and Phase I and II clinical trial results of a PCSK9 monoclonal antibody. *Future Cardiol* 2014;10:183-99.

11 Zaid A, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): hepatocyte-specific low-density-lipoprotein receptor degradation and critical role in mouse liver regeneration. *Hepatology* 2008;48:646-54.

12 Cohen J, Pertsemliadis A, Kotowski IK, et al. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet* 2005;37:161-5.

13 Benn M, Nordestgaard BG, Grande P, et al. A PCSK9 R46L, low-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and meta-analyses. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2833-42.

14** Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154-6.

15 Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL and protection against coronary heart disease. *N Eng J Med* 2006;354:1264-72.

16 Careskey HE, et al. Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin typ 9. *J Lipid Res* 2008;49:394-398

17 Mayne J, et al Plasma PCSK9 levels are significantly modified by statins and fibrates in humans. *Lipids Health Dis* 2008;7:22

18 * Awan Z, Seidah NG, MacFadyen JG, et al. Rosuvastatin, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 concentrations, and LDL cholesterol response: the JUPITER trial. *Clin Chem* 2011;58:183-9.

19 Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015;36:1186-94.

20 * Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of Alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-99.

21 Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of Evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500-9.

22 * Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J* 2015;169:906-15.

23 Roth EM, Baccara-Dinet MT, et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized phase 3 trial. *Int J Cardiol* 2014;176:55-61.

24 * Cannon CP, et al., and Improve-It investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.

25 Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1512-24.

26 * Cholesterol Treatment Trialist' (CTT) Collaboration, Emberson JR, et al. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS ONE* 2012;7:e29849

27 Barton T, Cruse JP, Lewin MR. The relationship between faecal bile acids and the development of experimental colon cancer. *Br J Exp Pathol* 1988;69:149-54.

28 Benn M, Nordestgaard BG, Grande P, et al. A PCSK9 R46L, low-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and meta-analyses. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2833-42.

29 Galli F, Iuliano L. Do statins cause myopathy by lowering vitamin E levels? *Med Hypotheses* 2010;74:707-9.

30 Labonté P, Begley S, Guevin C, et al. PCSK9 impedes hepatitis C virus infection in vitro and modulates liver CD81 expression. *Hepatology* 2009;50:17-24.

31 ** Nicholls SJ et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:2373-84.

* à lire
** à lire absolument